

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

SELEKTIVE UND UNSELEKTIVE
MALABSORPTION VON DISACCHARIDEN

Ein Beitrag zur diagnostischen Bedeutung der
oralen Trehalosebelastung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Friedhelm Schönhagen
aus Koblenz

Mainz, den 15. 7. 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0076

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

SELEKTIVE UND UNSELEKTIVE
MALABSORPTION VON DISACCHARIDEN

Ein Beitrag zur diagnostischen Bedeutung der
oralen Trehalosebelastung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Friedhelm Schönhagen
aus Koblenz

Mainz, den 15. 7. 1973

Dekan: Professor Dr. J. Fischer
Referent: Professor Dr. Dr. K. - H. Meyer zum Büschenfelde
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Material	4
Methodik	
1.) Zuckerbelastung	6
2.) Statistik	8
Ergebnisse	
I Trehalosebelastung	
1.) Beurteilung nach dem Trehalose-Index	10
2.) Beurteilung nach der Fläche	12
II Vergleich der Trehalosebelastung mit Glucose-, Lactose- und Saccharosetoleranztest	16
III Vergleich pathologischer Trehalose-Tests mit dem D-Xylose- und dem Schilling-Test	20
Diskussion	26
Zusammenfassung	30
Literatur	31

Selektive und unselektive Malabsorption von Disacchariden

Ein Beitrag zur diagnostischen Bedeutung der oralen Trehalosebelastung

Einleitung

Die Prüfung der Funktionstüchtigkeit des Dünndarms mit Hilfe von Kohlenhydraten ist bisher nur begrenzt möglich.

Zum Nachweis einer Malabsorption ist der D - Xylose - Test allgemein gebräuchlich. Die Ausscheidung von D - Xylose im Urin ist für die Diagnostik der idiopathischen Sprue wichtig, wo ihre Treffsicherheit bei nierengesunden Patienten ungefähr 90 % beträgt (Finlay & Wightman 1958; Rinaldo & Gluckmann 1964). Die Resorption von D - Xylose ist jedoch auf das proximale Jejunum beschränkt (Fordtran et al. 1962); somit ist der Test nur bei lokalisierter Störung nützlich.

Glucose hingegen wird im gesamten Dünndarm resorbiert; der Glucosetoleranztest ist aber als Test auf eine Malabsorption wegen der großen Reserve, die für die Glucoseresorption zur Verfügung steht, und wegen des extraintestinalen Einflusses auf den Blutzucker in Form von Glucoseaufnahme in der Leber und Abstrom in die Peripherie beschränkt (Holdsworth & Dawson 1964).

Die Versuche, mit Lactulose eine Malabsorption nachzuweisen, enttäuschten. Lactulose ist ein Disaccharid, für das es keine Disaccharidase gibt und das folglich bei idiopathischer Sprue und anderen Malabsorptionssyndromen im Urin ausgeschieden werden kann (Gryboski et al. 1963). Die Ausscheidung im Urin steht allerdings in keiner Beziehung zum Schweregrad der Malabsorption (Müller et al. 1969).

Die Malabsorption und Intoleranzerscheinungen nach oraler Disac-

charidbelastung sind auf intestinale Enzymopathien zurückzuführen (Kistler & Haemmerli 1966). Am häufigsten ist Lactoseintoleranz aufgrund eines Lactasemangels. Eine starke Verbreitung des Lactasemangels ist bei folgenden Erkrankungen beschrieben worden: bei tropischer Sprue (Desai, Chitre, Parekh & Jeejeebhoy 1967), bei Morbus Crohn (Weser & Sleisenger 1965) und bei Colitis ulcerosa (Cady, Rhodes, Littman & Crane 1967).

Ein generalisierter Disaccharidasenmangel wurde in einigen Fällen von tropischer Sprue (Desai, Chitre, Parekh & Jeejeebhoy 1967), von Morbus Crohn (Plotkin & Isselbacher 1964), von Morbus Whipple (Weser & Sleisenger 1965), von Colitis ulcerosa und intestinalem Lymphom beobachtet (Sheehy & Anderson 1965).

Sehr niedrige Disaccharidasen sind ein konstanter Befund bei idiopathischer Sprue (Shmerling et al. 1964, Sheehy & Anderson 1965; Plotkin & Isselbacher 1964).

Da Lactase bei Malabsorptionszuständen stärker als die anderen Disaccharidasen reduziert ist (Shmerling et al. 1964; Mc Michael, Webb & Dawson 1966), dürfte die Lactase je nach Schweregrad der Malabsorption mehr oder weniger erniedrigt sein, abgesehen von Fällen mit primärem Lactasemangel. In der Tat konnte nachgewiesen werden, daß Lactasereduktion oder Lactoseintoleranz bei erfolgreicher Behandlung der zugrundeliegenden Krankheit reversibel sind: bei Kwashiorkor (James 1968), bei Colitis ulcerosa (Cady, Rhodes, Littman & Crane 1967; Gudmand - Høyer & Jarnum 1970) und bei idiopathischer Sprue (Plotkin & Isselbacher 1964; Welsh et al. 1969).

Lactase ist der limitierende Faktor für die Lactoseresorption bei den meisten Normalpersonen und bei solchen mit Lactasemangel (Gray & Santiago 1966; Mc Michael, Webb & Dawson 1966; Rambaud et al. 1968). Somit gibt der Lactosetoleranztest bei Patienten ohne Darm-

schädigung Auskunft darüber, ob ihre Lactase (gewöhnlich in der Nähe des Treizschen Winkels gemessen) normal oder erniedrigt ist (Newcomer & Mc Gill 1966).

Steigt der Blutzucker nach oraler Gabe von 50 g eines Disaccharids innerhalb von 90 Minuten um weniger als 20 mg% über den Nüchternwert an, so liegt eine Malabsorption vor (Peternel 1968).

Da bei den meisten Malabsorptionssyndromen lokalisierte und diffuse Schleimhautschädigungen vorkommen, einschließlich idiopathischer Sprue (Stewart et al. 1967), und die Lactaseaktivität stark variiert (Welsh, Zschesche, Anderson & Walker 1969 ; Nusslé, Frei, Bozic & Gautier 1970), dürfte der Lactosetoleranztest eine zuverlässigere Methode bei der Beurteilung der Darmfunktion sein als die Bestimmung des Lactasespiegels im Bürstensaum.

Die praktische Bedeutung dieses Tests ist jedoch aufgrund des häufigen Vorkommens des primären, d. h. genetisch fixierten, Lactasemangels begrenzt. Bei etwa 16 % liegt die Häufigkeit der Lactoseintoleranz in der Bevölkerung Deutschlands (Rotthauwe, Emons & Flatz 1972), nahezu 100 % beträgt sie bei Bantunegern (Cook & Kajubi 1966) und in der einheimischen Bevölkerung von Singapur (Bolin et al. 1970). Der angeborene Lactasemangel geht mit keinerlei morphologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut einher (Gudmand - Høyer, Dahlqvist & Jarnum 1969).

Trehalase ist eine weitere Disaccharidase der Darmschleimhaut und hydrolysiert Trehalose ($1-\alpha$ -Glucosido- $1-\alpha$ -glucosid) zu Glucose (Dahlqvist 1962). Trehalose kommt in Spuren in frischen Pilzen und Algen vor (Birch 1963). In der Literatur ist bisher erst ein Fall von Trehaloseintoleranz beschrieben (Bergoz 1971).

Wie die anderen α -Glucosidasen ist die Trehalase im Bürsten-

saum der Enterozyten lokalisiert (Crane 1966). Im proximalen Jejunum ist ihre Aktivität 60 bis 80 % derjenigen der Lactase (Mc Michael, Webb & Dawson 1966; Berg, Dahlqvist, Lindberg & Norden 1970; Malis, Lojda, Fric & Jodl 1972) und stellt sicherlich den limitierenden Faktor für die Trehaloseresorption dar, was allerdings bisher nur bei der Ratte (Dahlqvist & Thompson 1963) nachgewiesen wurde. Da die Trehalase im Jejunum eine geringere Aktivität als die Lactase hat (Dahlqvist 1962), tritt eine Trehalosemalabsorption möglicherweise eher als eine Lactosemalabsorption bei Schleimhautschädigung ein.

Bei idiopathischer Sprue verhält sich die Trehalaseaktivität ähnlich der von Lactase (Berg, Dahlqvist, Lindberg & Norden 1970; Malis, Lojda, Fric & Jodl 1972). Demnach müßte der Trehalosetoleranztest Information über die Funktion des Dünndarms geben.

Zweck dieser Studie war, die Trehalosetoleranz von Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen, die mit einer Malabsorption einhergehen können, und von einer Kontrollgruppe zu prüfen und festzustellen, ob sich der Trehalosetoleranztest zum Nachweis einer Malabsorption eignet.

Material

Es wurden 50 Patienten im Alter zwischen 20 und 60 Jahren ohne gastrointestinale Symptome als Kontrollpersonen für die Standardisierung des Trehalosetoleranztests untersucht.

Darüber hinaus wurden an 56 Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen verschiedene Zuckerbelastungen zur Erfassung selektiver und unselektiver Disaccharidmalabsorptionen durchgeführt. Es handelte sich um folgende Krankheitsgruppen: Morbus Crohn,

Colitis ulcerosa und Colica mucosa, Malabsorptionssyndrome, verschiedene Magen-Darm-Erkrankungen, Leberzirrhose und chronische Pancreatitis. Zu den verschiedenen Magen-Darm-Erkrankungen (18 Fälle) zählten in erster Linie rezidivierende Durchfälle ungeklärter Genese (10), dann Perniciosa (1), Amyloidose (1), Ulcus ventriculi bzw. duodeni (2), Morbus Reiter (1), Stenose des Truncus coeliacus (1), Z. n. intestinaler Shuntoperation wegen hochgradiger Adipositas (1) und Z. n. Billroth II (1). Zu der Gruppe Malabsorptionssyndrome gehörten gluteninduzierte Enteropathie und idiopathische Sprue. Die Sicherung der Diagnose und die Zuordnung der Fälle erfolgten nach stationärer Durchuntersuchung in der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz.

Tab. 1. Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

	Gruppe 1 = Morbus Crohn			Gruppe 2 = Colitis			Gruppe 3 = Malab- sorptionssyndrome		
Alter (Jahre)	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
0 - < 20	1		1		1	1			
20 - < 30	2	2	4		3	3		1	1
30 - < 40		1	1	3		3	1	1	2
40 - < 50		1	1	2		2		1	1
50 - < 60				1		1	1	1	2
60 - < 70		1	1	1		1			
> 70									
zus.	3	5	8	7	4	11	2	4	6

Tab. 1. Fortsetzung. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Alter (Jahre)	Gruppe 4 = ver- schiedene Magen- Darm-Erkrankung.			Gruppe 5 = Leberzirrhose			Gruppe 6 = chronische Pan- kreatitis		
	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.	♂	♀	zus.
o - < 20	1		1						
20 - < 30		2	2						
30 - < 40	2		2				3		3
40 - < 50	5	1	6	1	1	2	2		2
50 - < 60	3	2	5				1		1
60 - < 70	1	1	2	1	1	2		1	1
> 70				2		2			
zus.	12	6	18	4	2	6	6	1	7

Methodik

1.) Zuckerbelastung

Die Bestimmung des Trehalose-Absorptionsindex (Bergoz 1971) hat gezeigt, daß ein Index unter 0,30 pathologisch sein müßte. Allerdings zeigten ca. 10 % der Fälle eine Fläche unter der Trehalosekurve zwischen 750 und 1000. Gleichzeitig war bei diesen Patienten aber die Glucoseabsorptionsfläche derart erniedrigt, daß ein Index von weniger als 0,30 nicht zustande kam. Da bei ihnen keine Intoleranzerscheinungen auftraten, läßt sich die flache Resorptionskurve nur durch einen vermehrten Abstrom der Glucose in die Peripherie (also stoffwechselbedingt) erklären.

Aus diesem Grunde hat der Trehalose - Absorptionsindex allein keine große diagnostische Bedeutung. Die individuelle Beurteilung einzelner Fälle dürfte aber daneben noch durch die Fläche unter der

Kurve in Verbindung mit Intoleranzerscheinungen möglich sein.

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit neben dem Index die Fläche unter der Kurve isoliert bewertet.

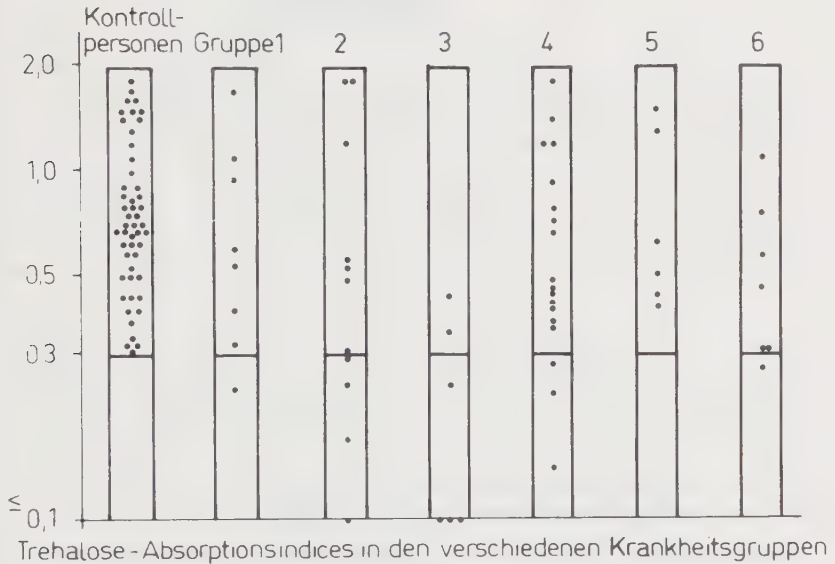


Abb. 1

Der Index wurde analog dem Lactose-Absorptionsindex (Quatrecasas, Lockwood & Caldwell 1965) bestimmt:

$$\text{Trehalose - Absorptionsindex} = \frac{\text{Fläche unter der Trehalosekurve}}{\text{Fläche unter der Glucosekurve}}$$

Folgende Resorptionstests wurden am Patientengut durchgeführt:
Disaccharidbelastungen, der D - Xylose - Test und in vielen Fällen auch

der Schilling - Test.

Alle Patienten bekamen nüchtern 50 g Zucker in 300 ml Wasser zu trinken. An aufeinanderfolgenden Tagen wurde jeweils einer der 4 Zucker: Glucose, Trehalose, Lactose und Saccharose verabreicht, wobei die Reihenfolge der Zuckerbelastungen variierte. Bei einigen Patienten wurde auf die Saccharose - Belastung verzichtet, weil ihre Mitarbeit zu wünschen übrigließ.

Im Nüchternzustand, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach dem Trinken wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen. In den einzelnen Proben wurde der Blutzucker nach der Glucoseoxydase - Methode (Siegmund, Schütte & Körber 1970) mit den Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim bestimmt. Anstatt 5 ml Glucose - Reagenz wurden 3 ml und anstatt 0,2 ml bidestillierten Wassers, Glucose- Standard- Lösung und Überstandes nach Enteiweißung wurden 0,1 ml genommen.

Da alle 3 Disaccharide: Trehalose, Lactose und Saccharose Glucose als Baustein enthalten, kann der Anstieg der Glucose im Blut als Maß für die Funktionstüchtigkeit der Schleimhaut betrachtet werden. Trehalose setzt sich zu 100 % aus Glucose, Lactose (4 - β - Galactosidoglucose) und Saccharose (α - Glucopyranosido - β - fructofuranosid) setzen sich nur zu 50 % aus Glucose zusammen.

Glucose wurde verabreicht, um eine Monosaccharidmalabsorption ausschließen zu können. Bevor man annimmt, daß Disaccharidasenmangel die verringerte Absorption der Disaccharide verursacht, muß nachgewiesen werden, daß die Hemmung dieser hydrolytischen Enzyme größer ist als die der Zuckerpumpe (Dawson 1970). Fällt der Glucose-toleranztest normal, die Disaccharidbelastung aber pathologisch aus, so liegt ein Disaccharidasenmangel vor.

2.) Statistik

Für jeden Zucker in jeder Krankheitsgruppe wurde eine einfache Daten-

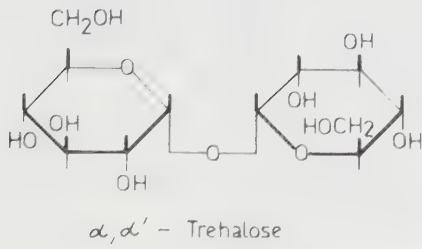
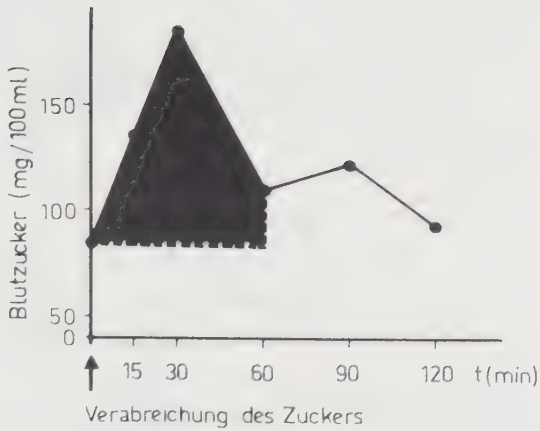


Abb. 2 Als Maß für die Zuckerresorption wurde die Fläche, die von der Blutzuckerkurve während der ersten 60 Minuten und von der Parallelen zur t - Achse durch den Nüchternwert begrenzt wird, berechnet.

beschreibung gemacht. Hierzu gehört die Berechnung der Mittelwerte und Konfidenzbereiche der Flächeninhalte. Es wurde der Konfidenzbereich für $P = 0,05$ bestimmt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten bei jedem Zucker eine einfache Varianzanalyse und der anschließende Test von Scheffé. Um den Zusammenhang zweier Flächen zu überprüfen, wurden Regressionsgeraden berechnet.

Ergebnisse

I Trehalosebelastung

1.) Beurteilung nach dem Trehalose- Index

Alle 50 Kontrollpersonen hatten einen Index über 0,30. Bei 13 von insgesamt 56 Patienten mit gastroenterologischen Erkrankungen lag er unter 0,30 (Abb. 1). Von diesen 13 zeigten aber nur 7 Intoleranzerscheinungen nach der oralen Trehalosebelastung; bei den restlichen 6 war der pathologische Index auf einen Anstieg des Blutzuckers während des Glucosetoleranztests in den diabetischen Bereich oder während des Trehalosetoleranztest um 20 bis 25 mg% über den Nüchternwert zurückzuführen.

In der Gruppe mit Morbus Crohn lag der Index nur einmal unter 0,30. Bei diesem Patienten lag ein leichter asymptomatischer Diabetes mellitus vor.

In der Gruppe mit Colitis kam viermal ein pathologischer Index vor. Dreimal war er auf eine flache Trehalosekurve bei normaler Glucoseresorption und einmal auf das Vorliegen eines Diabetes zurückzuführen.

Bei den 4 Patienten mit Malabsorptionssyndrom, die einen pathologischen Index hatten, ergaben sich auch flache Trehaloseresorptionskurven.

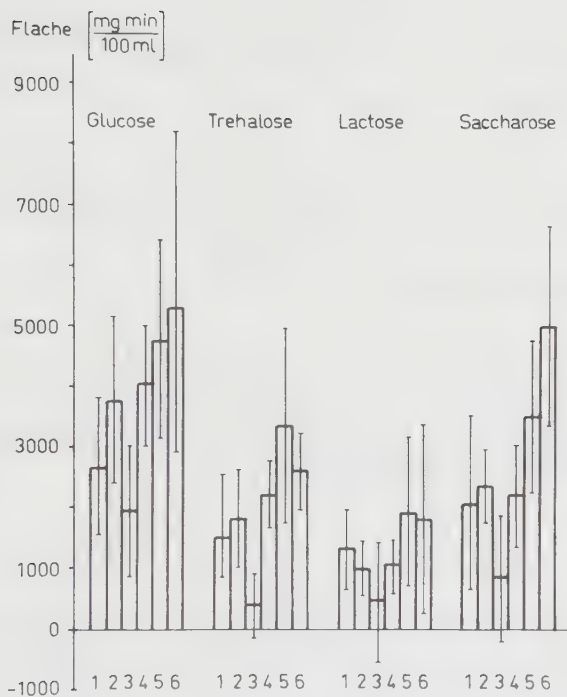


Abb. 3 Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Flächen unter den Blutzuckerkurven nach oraler Belastung mit Glucose, Trehalose, Lactose und Saccharose.

Die Zahlen auf der Abszisse stehen für die 6 Krankheitsgruppen.

In der Gruppe mit den verschiedenen Magen-Darm-Erkrankungen war er dreimal kleiner als 0,30, einmal aufgrund eines Diabetes und zweimal aufgrund eines Blutzuckeranstieges während des Glucosetoleranztests in den oberen Normbereich.

In der Gruppe mit Leberzirrhose wurde kein pathologischer Index beobachtet.

Der eine pathologische Index bei chronischer Pancreatitis ist auf einen Blutzuckeranstieg von 300 mg% beim Glucosetoleranztest und auf einen im Vergleich hierzu geringen Anstieg von 50 mg% bei der Trehalosebelastung zurückzuführen.

Von den 9 Patienten, die die Symptome einer Trehaloseintoleranz und einen Blutzuckeranstieg von weniger als 20 mg% boten (Tab. 2), hatten 2 einen Index über 0,30, der durch das gleichzeitige Vorliegen einer flachen Glucoseresorptionskurve zustande kam.

2. Beurteilung nach der Fläche

Bei allen Patienten mit Trehaloseintoleranz und bei allen mit einem in den Grenzbereich zwischen Malabsorption und normale Resorption fallenden Blutzuckeranstieg von 20 bis 25 mg/100 ml ist die Fläche unter der Trehalosekurve kleiner als 1000 mg x min/100 ml. Somit reicht der Konfidenzbereich für $P = 0,05$ der Flächen unter der Trehalosekurve in der Gruppe 1 ins Pathologische. In Gruppe 3 liegt sogar die obere Konfidenzgrenze im Bereich der Malabsorption. In Gruppe 2 liegt die untere Konfidenzgrenze zwischen Norm und Malabsorption. In Gruppe 2 liegt die untere Konfidenzgrenze zwischen Norm und Malabsorption (Abb. 3).

Aus Tab. 3 geht hervor, daß in den 12 Fällen mit einer Fläche unter 1000 der Index viermal größer als 0,30 ist.

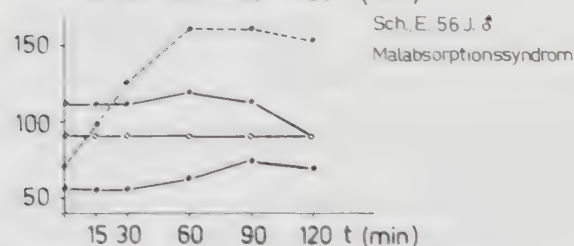
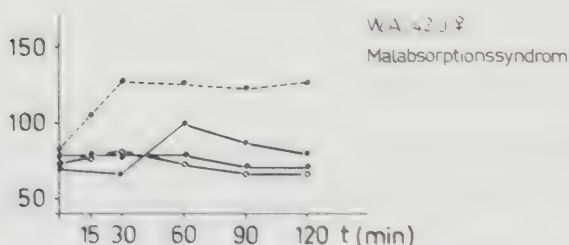
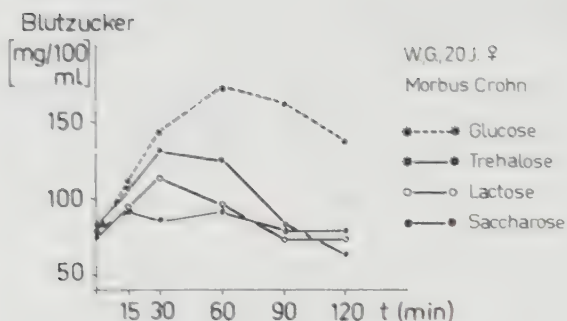
Tab. 2 Häufigkeit der einzelnen Intoleranzen. Die Zahlen in Klammern stehen für selektive Malabsorption.

	Glucose- Intoleranz	Trehalose- Intoleranz	Lactose- Intoleranz	Saccharose- Intoleranz
Gruppe 1	1	2 (2)	1	0
Gruppe 2	0	2 (0)	4 (3)	0
Gruppe 3	0	5 (1)	5	3
Gruppe 4	0	0	6 (5)	1
Gruppe 5	0	0	1 (1)	0
Gruppe 6	0	0	1 (1)	0
zus.	1	9 (3)	18 (10)	4

Tab. 3 Gegenüberstellung der Fläche unter der Trehalosekurve und des

Trehalose - Absorptionsindex ($\frac{\text{Fläche unter der Trehalosekurve}}{\text{Fläche unter der Glucosekurve}}$)

Patient-Initialen Alter (Jahre) Geschlecht	Diagnose	Fläche	Index
Sch., J. 20 ♂	Morbus Crohn	450	1,714
K., R. 27 ♀	Morbus Crohn	698	0,401
Sch., E. 56 ♂	Malabsorptionssyndrom	105	0,034
K. E. 27 ♀	Malabsorptionssyndrom	0	0
W., W. 39 ♂	Colica mucosa	- 15	- 0,003
R., N. 29 ♂	Morbus Crohn	788	0,239
C., E. 39 ♀	gluteninduzierte Enteropathie	855	0,350
W., A. 42 ♀	Malabsorptionssyndrom	0	0
W., G. 20 ♀	Morbus Crohn	578	0,174
W., W. 31 ♂	Colitis ulcerosa	945	0,294
V., St. 18 ♂	rezidivierende Durchfälle	540	0,414
Sch., M. 52 ♀	idiopathische Sprue	225	0,246



Selektive und unselektive Trehaloseintoleranz

Abb. 4. Bei der 20-jährigen Patientin mit Morbus Crohn liegt eine selektive Trehaloseintoleranz vor. Die 42-jährige Patientin mit Malabsorptionssyndrom hat neben der Trehalosemalabsorption eine Lactosemalabsorption und der 56-jährige Patient eine Intoleranz gegenüber allen 3 verwendeten Disacchariden.

Der hohe Trehalose - Absorptionsindex bei dem 20jährigen Patienten mit Morbus Crohn ist darauf zurückzuführen, daß bei ihm die Fläche unter der Glucosekurve kleiner ausfiel als die Fläche unter der Trehalosekurve. In den anderen 3 Fällen ist der Index nur wenig größer als 0,30.

Unter den 9 Trehaloseintoleranzen waren 3 selektiv (Tab. 2). Eine selektive Trehalosemalabsorption wurde festgestellt: 1.) bei einer 39jährigen amerikanischen Patientin mit Glutenteropathie, die

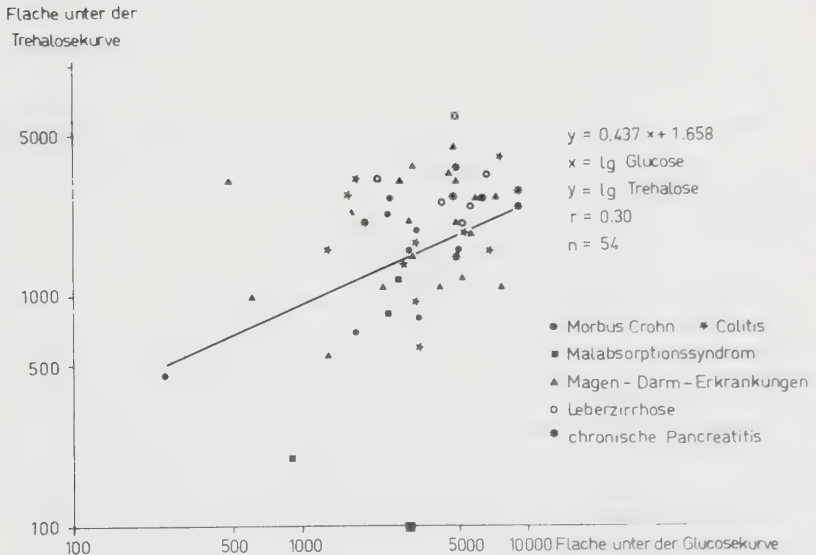


Abb. 5 Zwischen der Trehaloseresorption und der Glucoseresorption besteht ein auffälliger Zusammenhang.

wegen heftiger Leibschmerzen in die Klinik eingewiesen worden war, 2.) bei einer 20jährigen Patientin mit einem hartnäckigen Morbus Crohn (Abb. 4), 3.) bei einer 27jährigen Patientin mit Morbus Crohn vor Therapiebeginn, bei der der Saccharosetoleranztest in den Grenzbereich fiel. Bei der ersten Patientin betraf der Blutzuckeranstieg 18 mg/100 ml, bei der zweiten 14 mg/100 ml und bei der dritten 19 mg/100 ml.

II Vergleich der Trehalosebelastung mit Glucose-, Lactose- und Saccharosetoleranztest

Unter den 56 Patienten wurde eine Glucosemalabsorption festgestellt, also ein Blutzuckeranstieg von weniger als 20 mg/100 ml. Es

Tab. 4 Häufigkeit der einzelnen unselektiven Disaccharidmalabsorptionen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6
Trehalose - + Lactose - Intoleranz	1	1	2	0	0	0
Trehalose - + Saccharose Intoleranz	0	0	0	0	0	0
Lactose - + Saccharose - Intoleranz	0	0	1	1	0	0
Trehalose - + Lactose - + Saccharose - Intoleranz	0	0	2	0	0	0
zusammen	1	1	5	1	0	0

handelte sich um einen 20jährigen Patienten mit Morbus Crohn. Bei ihm fielen auch der Trehalose - und der Lactosetoleranztest pathologisch aus, der Saccharosetoleranztest wurde nicht durchgeführt.

Von den 18 Lactoseintoleranzen waren 10 selektiv. Unter diesen selektiven Lactoseintoleranzen lagen bei einem 31jährigen Patienten mit Colitis ulcerosa und bei einem 18jährigen mit rezidivierenden Durchfällen ungeklärter Ätiologie der Trehalosetoleranztest und bei einem 52jährigen, bei dem vor einem Jahr eine intestinale Shuntoperation durchgeführt worden war und der seitdem Durchfall hatte, der Saccharosetoleranztest im Grenzbereich. In jeder der 6 Gruppen war die Lactoseintoleranz vertreten.

Eine selektive Saccharosemalabsorption wurde nicht beobachtet.

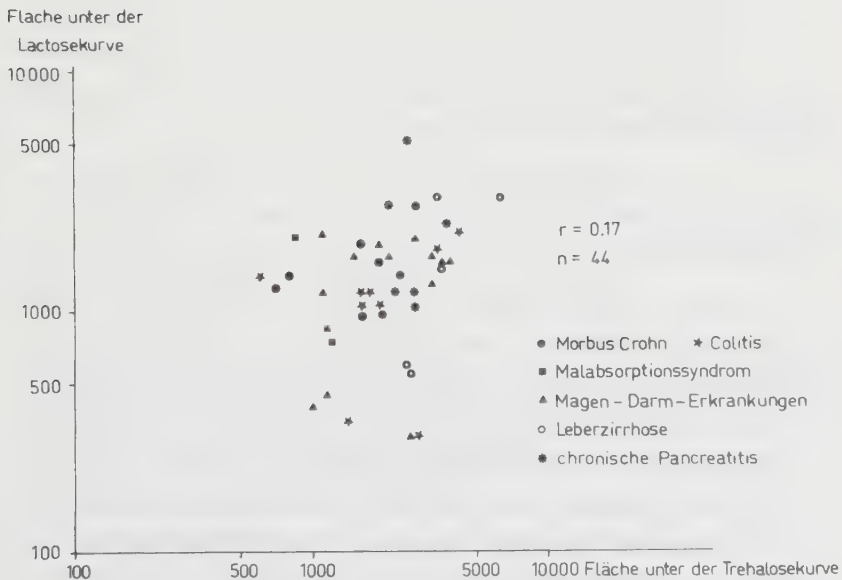


Abb.⁶ Zwischen der Trehaloseresorption und der Lactoseresorption besteht kein Zusammenhang.

tet. In den Gruppen 5 und 6 trat keine unselektive Malabsorption auf (Tab. 4). Von den 6 Patienten mit einem Malabsorptionssyndrom hatte nur die bereits erwähnte Patientin mit Glutenenteropathie einen selektiven Disaccharidasenmangel. 5 der insgesamt 18 Leute von Gruppe 4 boten eine selektive Lactosemalabsorption (Tab. 2).

Vergleicht man nun die Flächen miteinander (Abb. 3), so läßt sich folgendes sagen: Beim Morbus Crohn ist wie bei allen anderen Gruppen die Fläche unter der Blutzuckerkurve, d. h. der Blutzuckeranstieg oder die Resorption, nach Glucosetrunk am größten. In der Resorption folgt an zweiter Stelle in allen Gruppen die Saccharose mit Ausnahme von Gruppe 4, in der die Trehalose im Mittel geringgradig besser resorbiert wurde. Am schlechtesten wird die Lactose resorbiert bis auf die Malabsorptionssyndrome, bei denen die Trehaloseresorption noch etwas geringer ist.

Beim Malabsorptionssyndrom reicht selbst für Glucose der Konfidenzbereich ins Pathologische.

Bei der Lactose liegt die untere Konfidenzgrenze in allen Gruppen unter 1000; außer in Gruppe 3 liegt auch in der Colitis - Gruppe der Mittelwert im pathologischen Bereich (Tab. 7).

Für Saccharose fällt in Gruppe 1 die untere Konfidenzgrenze unter den Wert 1000, in Gruppe 3 liegt auch der Mittelwert im Pathologischen (Tab. 8).

Wenn man den linearen Zusammenhang zwischen den Logarithmen der Flächen betrachtet, dann ergibt sich zwischen Trehalose und Glucose ein auffälliger Zusammenhang (Abb. 5) und zwischen Trehalose und Saccharose ein signifikanter Zusammenhang (Abb. 7). Zwischen Trehalose und Lactose besteht kein Zusammenhang (Abb. 6).

Beim Malabsorptionssyndrom ist die Resorption aller vier Zucker, verglichen mit den anderen Gruppen, am schlechtesten (Abb. 3). Bei Colitis ist die Resorption von Glucose, Trehalose und Saccharose

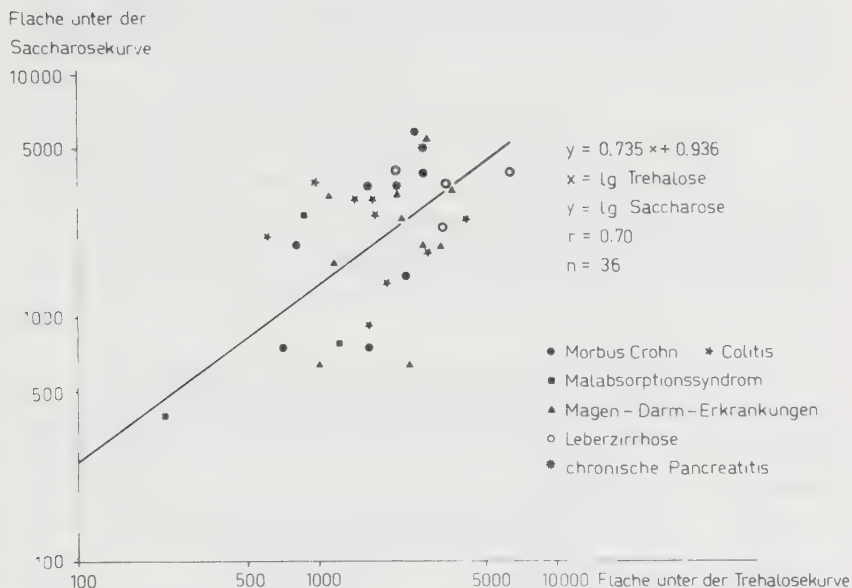


Abb. 7 Zwischen der Trehaloseresorption und der Saccharoseresorption besteht ein signifikanter Zusammenhang.

besser, von Lactose im Mittel schlechter als beim Morbus Crohn. Auch ist die Lactoseresorption bei Morbus Crohn besser als in der Gruppe mit den verschiedenen Magen-Darm-Erkrankungen, während die Resorption der anderen Zucker in der letzteren besser ist als in Gruppe 1 (Morbus Crohn). Die Zuckerresorption in Gruppe 4 (verschiedene Magen-Darm-Erkrankungen) entspricht am ehesten der Gruppe 2 (Colitis). Gut ist die Resorption sowohl bei Leberzirrhose als auch bei chronischer Pancreatitis.

An Hand der einfachen Varianzanalyse kann festgestellt werden,

zwischen welchen Gruppen in der Resorption eines Zuckers ein auffälliger bzw. signifikanter Unterschied besteht (Tab. 5 - 8).

In der Glucoseresorption liegt zwischen den Malabsorptionssyndromen und der chronischen Pancreatitis ein auffälliger Unterschied vor.

Bei der Trehaloseresorption besteht zwischen den diversen Magen-Darm-Erkrankungen und den Malabsorptionssyndromen ein auffälliger Unterschied, ebenso zwischen der chronischen Pankreatitis und den Malabsorptionssyndromen. Zwischen der Leberzirrhose und den Malabsorptionssyndromen besteht ein signifikanter Unterschied.

In der Saccharoseresorption kommt zu einem signifikanten Unterschied zwischen chronischer Pancreatitis und Morbus Crohn, zwischen chronischer Pancreatitis und Colitis, zwischen chronischer Pancreatitis und Malabsorptionssyndrom und zwischen chronischer Pancreatitis und verschiedenen Magen-Darm-Erkrankungen. Zwischen Leberzirrhose und Malabsorptionssyndromen besteht für Saccharose ein auffälliger Unterschied.

Bei der Lactoseresorption ergibt sich zwischen den Gruppen weder ein signifikanter noch ein auffälliger Unterschied.

III Vergleich pathologischer Trehalose-Tests mit dem D-Xylose- und dem Schilling-Test

Tab. 9 zeigt, wie in den Fällen von Trehaloseintoleranz D-Xylose- und Schilling-Test ausfielen. Eine Ausscheidung von weniger als 4 g D-Xylose im 5-Stunden-Urin und von weniger als 6 % des verabfolgten radioaktiven Vitamins B₁₂ im 24-Stunden-Urin gelten als pathologisch (Creutzfeldt 1970).

Unter den 9 Fällen mit Trehaloseintoleranz waren 3 mit pathologischem D-Xylose- und Schilling-Test. Bei einer Patientin mit Malabsorptionssyndrom und bei einer mit Morbus Crohn fiel nur der D-Xylose-Test pathologisch aus. Da die D-Xylose im proximalen Jejunum und Vitamin B₁₂ im terminalen Ileum resorbiert wird, ist der Ausfall dieser beiden Resorptionstests bei der 20jährigen Patientin mit Morbus Crohn wahrscheinlich auf eine Schleimhautschädigung zurückzuführen, die im Jejunum ausgeprägter ist als im Ileum.

In 2 Fällen, die eine selektive Trehaloseintoleranz boten, lag die D-Xylose-Ausscheidung im unteren Normbereich; bei ihnen konnte der Schilling-Test nicht durchgeführt werden.

Bei 2 Patienten, die sowohl eine Trehalose- als auch eine Lactosemalabsorption hatten, waren D-Xylose- und Schilling-Test normal.

Erläuterungen zu den Tabellen 5 – 8

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

FG = Freiheitsgrade

MAQ = mittleres Abweichungsquadrat

F = Quotient der beiden mittleren Abweichungsquadrate

P = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die Matrix enthält die linearen Kontraste, d. h. die Differenzen der Flächenmittelwerte aus den Gruppen 1 – 6. Ein auffälliger Unterschied ist einmal, ein signifikanter zweimal unterstrichen.

Tab. 5 Einfache Varianzanalyse und Scheffé-Test für Glucose

Gruppe	Gruppen- umfang	Mittelwert	Varianz	Standardabweichung
1	8	2665	1836256	1355
2	11	3743	4090478	2023
3	6	1928	1025258	1013
4	18	4028	3916885	1979
5	6	4774	2342177	1530
6	7	5298	6684675	2586

	SAQ	FG	MAQ	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	65772016	5	13154403	3,71	$P < 1\%$
Innerhalb der Gruppen	177290840	50	3545817		
zusammen	243062856	55			

	1	2	3	4	5	6
1	0	1077	-738	1363	2108	3132
2		0	- 1815	286	1031	2055
3			0	2101	2846	<u>3870</u>
4				0	745	1769
5					0	1024
6						0

Tab. 6 Einfache Varianzanalyse und Scheffé-Test für Trehalose

Gruppe	Gruppen- umfang	Mittelwert	Varianz	Standardabweichung
1	8	1514	657280	811
2	11	1800	1424520	1194
3	6	395	252150	502
4	18	2195	1238929	1113
5	6	3364	2300664	1517
6	7	2583	454985	675

	SAQ	FG	MAQ	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	32009480	5	6401896	5,78	$P < 1\%$
Innerhalb der Gruppen	55401943	50	1108039		
zusammen	87411423	55			

	1	2	3	4	5	6
1	0	286	-1119	681	1850	1069
2		0	-1405	395	1564	783
3			0	<u>1800</u>	<u>2969</u>	<u>2188</u>
4				0	<u>1169</u>	388
5					0	-781
6						0

Tab. 7 Einfache Varianzanalyse für Lactose

Gruppe	Gruppenumfang	Mittelwert	Varianz	Standardabweichung
1	8	1317	604574	778
2	11	981	453981	674
3	6	425	821175	906
4	17	1041	663920	815
5	6	1919	1376154	1173
6	7	1797	2836141	1684

	SAQ	FG	MAQ	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	10260053	5	2052011	2,12	nicht signifikant
Innerhalb der Gruppen	47398042	49	967307		
zusammen	57658095	54			

Tab. 8 Einfache Varianzanalyse und Scheffé-Test für Saccharose

Gruppe	Gruppenumfang	Mittelwert	Varianz	Standardabweichung
1	6	2074	1896677	1377
2	10	2350	688738	830
3	6	836	934487	967
4	9	2177	1172725	1083
5	4	3506	634856	797
6	4	5001	1087589	1043

Tab. 8 Fortsetzung

	SAQ	FG	MAQ	FG	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	47708452	5	9541690	9,02	$P < 0,1 \%$
Innerhalb der Gruppen	34903598	33	1057685		
zusammen	82612050	38			

	1	2	3	4	5	6
1	0	276	-1238	103	1433	<u>2927</u>
2		0	-1514	-173	1157	<u>2651</u>
3			0	1340	<u>2670</u>	<u>4164</u>
4				0	1330	<u>2824</u>
5					0	1494
6						0

Tab. 9 D-Xylose-Test und Schilling-Test bei Trehaloseintoleranz

Patient- Initialen Alter (Jahre) Geschlecht	Diagnose	D-Xylose-Test g/5h - Urin	Schilling Test %/24 h-Urin
Sch., I. 20 ♂	Morbus Crohn	7,2	12,4
K., R. 27 ♀	Morbus Crohn	5,0	
Sch., E. 56 ♂	Malabsorptionssyndrom	1,4	1,6
K., E. 27 ♀	Malabsorptionssyndrom	2,1	11,7
W., W. 39 ♂	Colica mucosa	6,1	15,6
C., E. 39 ♀	Glutenenteropathie	4,4	
W., A. 42 ♀	Malabsorptionssyndrom	3,5	2,6
W., G. 20 ♀	Morbus Crohn	1,0	17,5
Sch., M. 52 ♀	idiopathische Sprue	1,1	0,9

Der D-Xylose-Test gilt als pathologisch, wenn weniger als 4 g D-Xylose im 5 - Stunden - Urin ausgeschieden werden. Der Schilling-Test ist pathologisch, wenn weniger als 6 % des verabfolgten radioaktiven Vitamins B₁₂ im 24-Stunden -Urin erscheinen.

Diskussion

Da alle Disaccharidasen im gesamten Dünndarm vorkommen (Newcomer & Mc Gill 1966), liegt der Schluß nahe, jede Erkrankung des Dünndarms, wo auch immer lokalisiert, müsse die Resorption der Disaccharide beeinträchtigen.

Aus diesem Grunde wurde die Resorption von Trehalose, Lactose und Saccharose bei verschiedenen gastroenterologischen Erkrankungen getestet. Diese drei Disaccharide wurden gewählt, weil jedes von ihnen nur durch ein Enzym gespalten wird, im Gegensatz zu Maltose, die von vier Enzymen hydrolysiert wird (Dahlqvist 1962). Somit ist die Ursache für die Malabsorption eines dieser drei Disaccharide die verminderte Aktivität des Enzyms, das es spaltet, wenn eine Malabsorption von Glucose, die jeder Patient erhielt, ausgeschlossen ist (Dawson 1970). Das Ergebnis des Glucosetoleranztests wurde zudem für die Berechnung des Trehalose-Absorptionsindex benötigt.

Auf die Tatsache, daß allein Trehalose aus zwei Molekülen Glucose zusammengesetzt ist, folglich der Blutzuckeranstieg, abgesehen von der Zuckerpumpe (Dawson 1970), nur von der Aktivität der Trehalase abhängt, und daß eine selektive Trehaloseintoleranz im Vergleich zur Lactoseintoleranz selten ist (Rothauwe, Emons & Flatz 1972), gründete sich die Vermutung, der Trehalosetoleranztest müsse empfindlicher auf eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut reagieren als andere Resorptionstests.

Für die Zuverlässigkeit des Trehalose-toleranztests spricht, daß 5 der insgesamt 6 Patienten mit einem Malabsorptionssyndrom eine Trehaloseintoleranz zeigten. Bei einer Patientin mit gluteninduzierter Enteropathie wurde eine selektive Trehaloseintoleranz diagnostiziert. Ihre D-Xylose-Ausscheidung lag mit 4,4 g noch im unteren Normbereich, ein Fall also, der für die Empfindlichkeit der Trehalosebelastung spricht. Bei einem Patienten mit Malabsorptionssyndrom lag die Trehaloseresorption im unteren Normbereich; der Blutzuckeranstieg nach Lactosetrunk betrug 17 mg%, nach Saccharose 18 mg% und die D-Xylose-Ausscheidung 3,5 g.

Geht man davon aus, daß Normalpersonen einen Trehalose-Absorptionsindex über 0,30 haben, so sollte man erwarten, daß er bei Trehaloseintoleranz darunterliegt. Dies war aber nur bei 6 von 9 Patienten mit Trehaloseintoleranz der Fall. Kommt es nämlich, aus welchem Grunde auch immer, gleichzeitig zu einer flachen Glucoseresorptionskurve, dann kann sich ein normaler Index ergeben. Umgekehrt führt ein sehr starker Blutzuckeranstieg nach Glucosebelastung bei normaler Trehaloseresorptionskurve, wie er bei Diabetes mellitus möglich ist, zu einem kleinen Index, der als Zeichen einer Malabsorption fehlgedeutet werden kann. Folglich empfiehlt sich vor Bestimmung des Index die isolierte Bewertung der Flächen unter den Resorptionskurven.

Die Empfindlichkeit des Trehalose-toleranztests unterstreicht auch das Ergebnis, daß in der Gruppe mit den Malabsorptionssyndromen die Trehaloseresorptionsfläche im Mittel kleiner ist als die Fläche unter der Lactosekurve. Die Erklärung hierfür könnte sein, daß die Trehalaseaktivität schon physiologischerweise am geringsten ist (Dahlqvist 1962), und sich folglich eventuell bei einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut eher eine Trehalose- als eine Lactosemalabsorption einstellt. Allerdings liegen im Schrifttum unterschiedliche Mitteilungen über die Aktivität der Trehalase vor (Dahlqvist 1962; Lojda 1970).

Die Fläche unter der Saccharosekurve ist mit Ausnahme von Gruppe 4 größer als die Trehaloseresorptionsfläche. Dieses Ergebnis paßt nicht zu Untersuchungen, in denen für Saccharase eine geringere Aktivität als Trehalase ermittelt wurde (Lojda 1970). Wenn die Trehalase eine höhere Aktivität als die Saccharase besitzt, sollte man erwarten, daß die Fläche unter der Trehaloseresorptionskurve größer ist als die unter der Saccharosekurve, zumal Trehalose aus zwei Molekülen Glucose besteht, Saccharose hingegen nur aus einem, und ihr Bestandteil Fructose eine geringere Resorptionsrate als Glucose hat (Pichotka 1967). Die auffallend große Fläche unter der Saccharosekurve in Gruppe 6 dürfte auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus bei 6 der 7 Patienten mit chronischer Pancreatitis zurückzuführen sein.

Es scheint Zufall zu sein, daß in allen Fällen von Malabsorption und Resorption im unteren Normbereich die Fläche kleiner als 1000 ist; denn in einer anderen Studie wurde in zwei Fällen eine Fläche um 800 bestimmt und gleichzeitig ein Blutzuckeranstieg von mehr als 30 mg/100 ml registriert (Bergoz 1971).

Die Ursache für den fehlenden Zusammenhang zwischen den Logarithmen der Trehalose- und der Lactoseresorptionsfläche liegt wahrscheinlich in der Tatsache, daß von den 18 beobachteten Lactoseintoleranzen nur 6 gleichzeitig eine Trehaloseintoleranz hatten (Tab. 2 u. 4).

Es verwundert nicht, daß keine selektive Saccharoseintoleranz beobachtet wurde, da eine solche ungewöhnlich ist (Pink 1967; Sonntag et al. 1964).

Daß die Lactoseresorption bei Leberzirrhose im Mittel besser als bei allen anderen Gruppen ist, stimmt mit einer anderen Arbeit überein, in der herausgefunden wurde, daß die Disaccharidasen bei Leberzirrhose nicht vermindert sind (Helms & Beck 1970). Einer von

8 Patienten mit Morbus Crohn zeigte eine Lactoseintoleranz, unter den 11 Colitis - Fällen hatten 4 eine Lactoseintoleranz. Auf diese Weise erklärt sich, warum in Gruppe 2 der Mittelwert für den Flächeninhalt unter der Lactosekurve kleiner als 1000 ist. Dieser Prozentsatz von 36 % Lactoseintoleranz bei Colitis ist hoch im Vergleich zu dem Ergebnis von Gudmand - Høyer & Jarnum 1970, die in 9 % bei Colitis ulcerosa und in 6 % bei Morbus Crohn eine Lactosemalabsorption fanden und in einer Kontrollgruppe eine ähnliche Häufigkeit feststellten.

Der Trehalose-toleranztest hat gegenüber dem D-Xylose-Test den Vorteil, daß er auf Erkrankungen des gesamten Dünndarms anspricht, was beim D-Xylose-Test wahrscheinlich deshalb nicht der Fall ist, weil D-Xylose hauptsächlich im proximalen Jejunum resorbiert wird (Fordtran et al. 1962). Ein Beispiel möge zeigen, daß bei normalem D-Xylose-Test die Disaccharidresorption durchaus gestört sein kann: Bei einem 20jährigen Patienten mit Morbus Crohn lagen eine Trehalose-, Lactose- und selbst eine Glucosemalabsorption vor, während die Pentoseausscheidung mit 7,2 g normal ausfiel. Dies sollte schon Anlaß genug sein, bei Verdacht auf Malabsorption die Disaccharidtoleranz zu testen.

Abschließend läßt sich sagen, daß vor der Bestimmung des Trehalose-Absorptionsindex, in den sowohl die Trehalose- als auch die Glucoseresorptionsfläche eingehen, die Fläche unter der Trehalosekurve, die der Zufuhrmenge ins Blut proportional ist (Dost & Gladtko 1963), allein bewertet werden sollte. Liegt sie unter 1000, so sollte der Index berechnet werden. Dieser ist jedoch nur dann für die Beurteilung der Trehaloseresorption auf das Limit 0,30 zu beziehen, wenn die Glucoseresorptionsfläche ihrerseits größer als 1000 ist, aber kein Diabetes vorliegt.

Zusammenfassung

Bei 56 stationären Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen des Verdauungssystems und bei 50 Kontrollpersonen wurde die orale Belastung mit Glucose, Trehalose, Lactose und Saccharose durchgeführt. Insgesamt trat in 9 Fällen eine Trehaloseintoleranz auf, darunter 3 mal eine selektive. Es wurden 18 Lactoseintoleranzen, darunter 10 selektive, 4 unselektive Saccharoseintoleranzen und 1 unselektive Glucoseintoleranz beobachtet.

Dieses Ergebnis zeigt, daß der Trehalasetoleranztest eine brauchbare Methode zum Nachweis einer Malabsorption ist. Da die Trehalase eine relativ geringe Aktivität entfaltet, kommt es bei Läsion der Dünndarmzotten zu einer Trehalosemalabsorption, zumal Trehalase das einzige Enzym ist, das Trehalose hydrolysiert. Gegenüber dem Lactosetoleranztest hat er den Vorteil, daß ein selektiver Lactasemangel weit häufiger als ein isolierter Trehalasemangel ist.

Ein Maß für die resorbierte Menge Trehalose ist die Fläche unter der Blutzuckerkurve. Demgegenüber gibt der Trehalose-Absorptionsindex, allein betrachtet, mitunter falsche Information über die Trehaloseresorption.

L i t e r a t u r

Berg, N. O., Dahlqvist, A., Lindberg, T., Norden, A.: Intestinal dipeptidases and disaccharidases in celiac disease in adults. *Gastroenterology* 59 (1970), 575 - 582.

Bergoz, R., : Trehalose malabsorption causing intolerance to mushrooms. *Gastroenterology* 60 (1971), 909 - 912.

Birch, G. B.: Trehaloses. *Advances Carbohydr. Chem.* 18 (1963), 201 - 225.

Bolin, T. D., Davis, A. E., Seah, C. S., Chua, K. L., Yong, V., Kho, K. M., Siak, C. L., Jakob, C.: Lactose intolerance in Singapore. *Gastroenterology* 59 (1970), 76.

Cady, A. B., Rhodes, J., Littman, A., Crane, R. K.: Significance of lactase deficit in ulcerative colitis. *J. Lab. Clin. Med.* 70 (1967), 279 - 286.

Cook, G. C., Kajubi, S. K.: Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda. *Lancet* 1 (1966), 725 - 730.

Crane, R. K.: Enzymes and malabsorption: a concept of brush border membrane disease. *Gastroenterology* 50 (1966), 254 - 262.

Creutzfeldt, W.: Malabsorptionssyndrom. In: *Lehrbuch der Inneren Medizin*, hrsg. von Gross, R., Jahn, D., Schölmerich, P., 2. Aufl., Stuttgart - New York 1970, 503 - 505.

Cuatrecasas, P., Lockwood, D. H., Caldwell, J. R.: Lactase deficiency in the adult. A common occurrence. *Lancet* 1 (1965), 14 - 18.

Dahlqvist, A.: Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J. Clin. Invest.* 41 (1962), 463 - 470.

Dahlqvist, A., Thomson, D. L.: The digestion and absorption of maltose and trehalose by the intact rat. *Acta Physiol. Scand.* 59 (1963), 111 - 125.

Dawson, A. M.: Die Manifestation des Disaccharidasenmangels. In: *Biochemische und klinische Aspekte der Zuckerabsorption*, hrsg. von Rommel, K., Clodi, P. H., Stuttgart - New York 1970, 51.

Desai, H. G., Chitre, A. V., Parekh, D. V., Jeejeebhoy, K. N.: Intestinal disaccharidases in tropical sprue. *Gastroenterology* 53 (1967), 375 - 380.

Dost, F. H., Gladke, E.: Ein Verfahren zur Ermittlung der Bilanz einverleibter Stoffe ohne Kenntnis der Ausscheidung. *Z. klin. Chemie* 1 (1963), 14.

Finlay, J. M., Wightman, K. J.: The xylose tolerance test as a measure of the intestinal absorption of carbohydrate in sprue. *Ann. Int. Med.* 49 (1958), 1332 - 1347.

Fordtran, J. D., Clodi, P. H., Soegel, K. H., Ingelfinger, F. J.: Sugar absorption tests with special reference to 3 - o - methyl - d - glucose and d - xylose. *Ann. Int. Med.* 57 (1962), 883 - 891.

Gray, G. M., Santiago, N. A.: Disaccharide absorption in normal and diseased human intestine. *Gastroenterology* 51 (1966), 489 - 498.

Gryboski, J. D., Thayer, W. R., Gabrielson, J. W.: Disacchariduria in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 45 (1963), 633 - 637.

Gudmand - Høyer, E., Dahlqvist, A., Jarnum, S.: Specific small - intestinal lactase deficiency in adults. *Scand. J. Gastrent.* 4 (1969), 377 - 386.

Gudmand - Høyer, E., Jarnum, S.: Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 11 (1970), 338 - 343.

Helms, M., Beck, K.: Disaccharidasenaktivitäten der Dünndarmschleimhaut bei Leberzirrhose. In: *Biochemische und klinische Aspekte der Zuckerabsorption*, hrsg. von Rommel, K., Clodi, P. H., Stuttgart - New York 1970, 41 - 45.

Holdsworth, C. D., Dawson, A. M.: The absorption of monosaccharides in man. *Clin. Sci.* 27 (1964), 371 - 379.

James, W. P.: Intestinal absorption in protein - calorie malnutrition. *Lancet* 1 (1968), 333 - 335.

Kistler, H., Haemmerli, U. P.: Disaccharide malabsorption. *Disease - a - month* (1966), 1 - 51.

Lojda, Z.: Histochemie der Disaccharidasen und anderer Enzyme im Bürstensaum des Darmes. In: *Biochemische und klinische Aspekte der Zuckerabsorption*, hrsg. von Rommel, K., Clodi, P. H., Stuttgart - New York 1970, 51.

Malis, F., Lojda, Z., Fric, P., Jodl, J.: Disaccharidases in celiac disease and mucoviscidosis. *Digestion* 5 (1972), 40 - 48.

Mc Michael, H. B., Webb, J., Dawson, A. M.: Jejunal disaccharidases and some observations on the cause of lactase deficiency. *Brit. Med. J.* 2 (1966), 1037 - 1041.

Müller, M.: Lactulose: a gas - liquid chromatography method of determination and evaluation of its use to assess intestinal mucosal damage. Clin. Chim. Acta 24 (1969), 45 - 49.

Newcomer, A. D., Mc Gill, D. B.: Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity. Gastroenterology 50 (1966), 340 - 346.

Nusslé, D., Frei, J., Bozic, C., Gautier, E. In: Booth, C. C., Downing, R. H.: Celiac disease. Ed. Churchill, London 1970.

Peternel, W. W.: Disaccharidase deficiency. Med. Clin. N. Amer. 52 (1968), 1355 - 1363.

Pichotka, J.: Der Stoffwechsel der Organismen. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, hrsg. von Keidel, W. D., 1. Auflage Stuttgart 1967, 177.

Pink, I. J.: Diarrhoea due to sucrase and isomaltase deficiency. Gut 8 (1967), 373 - 376.

Plotkin, G. R., Isselbacher, K. J.: Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (non - tropical sprue) and other malabsorption states. New Eng. J. Med. 271 (1964), 1033 - 1037.

Rimbaud, J. C., Sraer, J. D., Vidon, N.: Influence comparée du lactose, du glucose et du chlorure de sodium sur les mouvements nets d'eau transintestinaux. Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 13 (1968), 341 - 350.

Rinaldo, J. A., Gluckmann, R. F.: Maximal absorption capacity for xylose in nontropical sprue. Gastroenterology 47 (1964), 248 - 250.

Rotthauwe, H. W., Emons, D., Flatz, G.: Die Häufigkeit der Lactose-

intoleranz bei gesunden Erwachsenen in Deutschland. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 376 - 380.

Sheehy, T. W., Anderson, P. R.: Disaccharidase activity in normal and diseased small bowel. Lancet 2 (1965), 1- 4.

Shmerling, D. H., Auricchio, S., Rubino, A.: Der sekundäre Mangel an intestinaler Disaccharidasenaktivität bei der Cöliakie. Helv. paediat. Acta 19 (1964), 507 - 527.

Siegmund, P., Schütte, E., Körber, F.: Praktikum der Physiologischen Chemie, Berlin 1970, 149.

Sonntag, W. M., Brill, M. L., Troyer, W. G., Welsh, J. D., Semenza, G., Prader, A.: Sucrose - isomaltose malabsorption in an adult woman. Gastroenterology 47 (1964), 18 - 25.

Stewart, J., Pollock, D. J., Hoffbrand, A. V.: A study of proximal and distal intestinal structure and absorptive function in idiopathic steatorrhoea. Quart. J. Med. 36 (1967), 425 - 444.

Welsh, D., Zschiesche, O. M., Anderson, J., Walker, A.: Intestinal disaccharidase activity in celiac sprue. Arch. Intern. Med. 123 (1969), 33 - 38.

Weser, E., Sleichner, M. H.: Lactosuria and lactase deficiency in adult celiac disease. Gastroenterology 48 (1965), 571 - 578.

Herrn Professor Dr. Dr. K. - H. Meyer zum Büschenfelde und Herrn Dr. Uwe Jens Peter Bolte von der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, die Beratungen und Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen danken. Meinen Dank schulde ich ferner Herrn Dr. Hermann Lang von der Firma Merck, der die α -D-Trehalose für diese Versuchsreihe herstellte, der MTA des Blutzuckerlabors der Klinik, Fräulein Adelheid Knothe, für mancherlei Hilfe bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen, Herrn Professor Dr. L. Horbach für seine Beratung bei den statistischen Problemen und Frau Dipl. - Math. Doris Müller vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz für die Durchführung der Berechnungen.

Lebenslauf

Am 17. 7. 1948 wurde ich, Friedhelm Schönhagen, als Sohn des praktischen Arztes Dr. Helmut Schönhagen und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Neuser, in Koblenz geboren. Seit April 1950 wohne ich in Wirges/Westerwald. Ich habe zwei jüngere Schwestern und bin evangelisch. Im April 1955 wurde ich in die Volksschule Wirges und im April 1959 in das Staatliche Gymnasium Montabaur eingeschult, wo ich am 22. 6. 1967 das Abitur bestand. Am 9. 10. 1967 wurde ich in der medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz immatrikuliert. Am 4. 10. 1968 bestand ich in Mainz die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 23. 3. 1970 die ärztliche Vorprüfung in Mainz. Ich habe alle 11 Semester in Mainz studiert. Am 29. 6. 1973 bestand ich das ärztliche Staatsexamen.

